

**Предпочтительные реабилитационные мероприятия для больных ХОБ и пациентов групп риска в зависимости от этапа наблюдения и/или лечения**

Этап наблюдения и/или лечения	Проводимые мероприятия	
Амбулаторно-поликлинический	— Образовательные программы. — Антисмокинг-программы. — Профессиональная реабилитация.	
Стационарный в специализированном отделении	терапевтическом	— Программа восстановительного медикаментозного лечения. — Дигестивная коррекция.
	реабилитационном	— Психосоциальная поддержка. — Физиотерапевтическое лечение. — Дыхательная реабилитация.
	хирургическом	— Эндоскопические методы восстановления дренажной функции бронхов. — Редукция объема легких. — Трансплантация легких.
Санаторно-курортный	— Общая физическая реабилитация. — Климатотерапия. — Физиотерапевтическое лечение.	

— методики повышения силы дыхательной мускулатуры;  
— режимов общих тренировочных мероприятий;  
— метода проводимой хирургической манипуляции;  
— вида физиотерапевтического лечения, длительности его проведения и т.д.

Таким образом, разработка методов ПР, их популяризация и широкое внедрение в практику должны, с одной стороны, уменьшить количество потенциальных больных ХОБ, с другой — уменьшить груз экономических затрат как для индивидуума, так и для государства в целом, а также способствовать улучшению качества жизни больных и укреплению здоровья населения страны.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Гашинова К. Ю., Перцева Т. О., Конопкина Л. И.* Залежність рівня депресії від стану вегетативної нервової системи у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень // Укр. пульмонолог. журн. — 1998. — № 1 (19). — С. 36–38.
2. *Журавлева Т. А., Клячкин Л. М., Орлова Г. Г.* О необходимости оптимизировать реабилитацию больных неспецифическими заболеваниями легких // Пульмонология. — 1999. — № 1. — С. 36–38.
3. *Зильбер А. П.* Респираторная медицина. — Петрозаводск: Изд. Петрозавод. ун-та, 1996.
4. *Кокосов А. Н.* Реабилитация больных нетуберкулезными заболеваниями бронхов и легких: наш опыт и взгляд на перспективу проблемы // Пульмонология. — 2000. — № 4. — С. 43–47.
5. *Конопкина Л. И., Ботвинникова Л. А.* Влияние применения ингаляционных кортикостероидов на качество жизни больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ) // II з'їзд фтизіатрів і пульмонологів України: Матеріали наукових праць. — Київ, 1998. — С. 173.
6. *Конопкина Л. И., Перцева Т. А., Богацкая Е. Е.* Организация мониторинга клинического течения бронхообструктивных заболеваний в условиях "Астма-школы" // II з'їзд фтизіатрів і пульмонологів України: Матеріали наукових праць. — Київ, 1998. — С. 30.
7. *Ласица О. И., Усова Е. И.* Опыт работы Киевского астма-клуба // 7-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: (Сб.-резюме). — Москва, 1997. — С. 239, публ. 877.

8. *Первые шаги клуба "Хронические обструктивные заболевания легких"* / Яшина Л. А., Феценко Ю. И., Полянская М. А. и др. // II з'їзд фтизіатрів і пульмонологів України: Матеріали наукових праць. — Київ, 1998. — С. 37.
9. *Перцева Т. А., Гашинова Е. Ю.* Зависимость выраженности депрессии от уровня холинэстеразы эритроцитов у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких // Вісник проблем біології і медицини. — 1998. — вип. 24. — С. 29–32.
10. *Перцева Т. О., Ботвинникова Л. А.* Медико-соціальні аспекти визначення якості життя у хворих на бронхіальну астму та хронічний обструктивний бронхіт // Укр. пульмонолог. журн. — 2000. — № 1 (27). — С. 19–22.
11. *Перцева Т. А., Онищенко Т. С.* Эффективность длительной бронхолитической терапии у больных хроническим обструктивным бронхитом // Укр. пульмонолог. журн. — 2002. — № 2. — С. 13–16.
12. *Принципи організації та досвід роботи "Астма-школи" при Дніпропетровській медичній академії* / Перцева Т. О., Конопкіна Л. І., Богацька К. Е. та ін. // Медичні перспективи. — 1998. — Т. 3, № 2. — С. 47–49.
13. *Сахарова Г. М., Чучалин А. Г.* Лечение табачной зависимости // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 5. — С. 168–171.
14. *Феценко Ю. И.* Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких // Укр. пульмонолог. журн. — 2002. — № 1 (35). — С. 5–10.
15. *Celli B. R.* Pulmonary rehabilitation in patients with COPD // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1995. — Vol. 152. — P. 861–864.
16. *Cole T. M., Fishman A. P.* Workshop on pulmonary rehabilitation research // Am. J. Phys. Med. Rehab. — 1994. — Vol. 73. — P. 132–134.
17. *Decramer M., Donner C. F.* Rehabilitation of chronic obstructive pulmonary disease. — May, 1998. — Vol. 3. — Monograph 7.
18. *Fishman A. P.* Pulmonary rehabilitation research // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1994. — Vol. 149. — P. 825–833.
19. *Gashynova K. Y.* Effect of smoking on the specific cholinergic hypersensitivity of airways in patients with chronic obstructive pulmonary disease // European Respiratory Journal. — September, 2002. — Vol. 20. — Suppl. 38. — P. 178.
20. *Hodgkin J. E.* Pulmonary rehabilitation // Clin. Chest Med. — 1990. — Vol. 11. — P. 447–460.
21. *Pulmonary rehabilitation (European Respiratory Monograph).* — March, 2000. — Vol. 5. — Monograph 13.
22. *Pulmonary rehabilitation in COPD with recommendation for its use.* ERS Task Force // Eur. Resp. Rev. — 1991. -V. 1. — P. 463–569.

## Е. М. Рекалова УСЛОВНО-ПАТОГЕННАЯ МИКРОФЛОРА ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

*Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины*

Организм человека в норме содержит сотни видов микроорганизмов. Среди них доминируют бактерии. Вирусы и простейшие представлены значительно меньшим количеством видов. На 1 клетку организма человека приходится приблизительно 10 микроорганизмов [22].

Наибольшее количество микроорганизмов находится в желудочно-кишечном тракте. Подавляющее число таких микроорганизмов — сапрофиты-комменсалы (комменсализм — разновидность симбиоза, при которой выгоду извлекает только один партнер, не принося видимого вреда другому), но взаимоотношения микро- и макроорганизма могут носить как симбиотический, так и паразитический характер [11].

Термин "нормальная микрофлора" объединяет микроорганизмы, более или менее часто выделяемые из организма здорового человека. Нормальная микрофлора является неспецифическим стимулятором иммунной системы, вызывающим ее постоянное антигенное раздражение. Антигены нормальной микрофлоры стимулируют у человека образование антител в низких титрах. У гнотобионтов (безмикробных лабораторных животных) отсутствие нормальной микрофлоры вызывает недоразвитие основных иммунокомпетентных органов (тимуса, лимфоидной ткани кишечника и пр.) [11].

Верхние отделы дыхательных путей несут высокую микробную нагрузку, поскольку их слизистая оболочка первой противостоит действию разнообразных факторов окружающей среды, включая вторжение инородных живых существ. При этом именно микрофлора защищает организм от патогенных микроорганизмов, обеспечивая т.н. "колонизационный иммунитет", т.е. резистентность слизистых оболочек к более агрессивному микробному заражению, и препятствует закреплению бактерий и других возбудителей на поверхности слизистых оболочек и кожи [9, 17].

Носительство — это ограниченное или неограниченное по времени нахождение на/в макроорганизме сапротрофных, условно-патогенных или патогенных микроорганизмов [11], или присутствие в организме индивидуума (хозяина) патогенного микроорганизма без клинических проявлений инфекции или, иногда, без признаков какого-либо иммунного ответа [15].

У новорожденных дыхательные пути обычно стерильны и колонизируются в течение 2–3 суток. При прохождении ребенка через родовые пути, микроорганизмы матери (обычно это смешанная флора влагалища, в которой преобладают стрептококки, кишечные палочки, *Lactobacillus acidophilus*, а также дрожжевой грибок *Candida albicans*) колонизируют ротовую полость и далее — весь желудочно-кишечный тракт новорожденного, что обуславливает их постоянное место жительства у человека (или неограниченное по времени носительство сапротрофных (автотонных) микробов-симбионтов, сожительствующих с организмом человека по типу комменсализма или мутуализма) [11, 23]. У 99 % детей, прошедших через родовые пути, на 5–6 день жизни развивается кандидоз ротовой полости [10].

До 25 % населения являются транзитными носителями *Candida spp.* в полости рта, до 80 % — в кишечнике, до 10 % — на неповрежденной коже, а также *Candida* определяются в детрите 20 % гастродуоденальных язв [19]. На слизистой влагалища небеременных женщин носительство достигает 12 %, но резко увеличивается в последней трети беременности, составляя, по разным данным, 30–90 % (из-за иммуносупрессивного действия высокого уровня прогестерона). Уровень носительства *Candida* проявляет выраженную тенденцию к увеличению: если в 20-е годы оно составляло на слизистой ротовой полости 10 %, то в 60–70-е годы возросло до 25–50 %.

Другой грибок, *Malassezia furfur*, является обычным в областях кожи, богатой в салными железами, а также в перхоти. *M. furfur* и *C. albicans* — единственные грибы, которые входят в состав нормальной флоры человека [22]. Остальные грибы, вызывающие болезни у человека, попадают в организм извне, где они питаются продуктами разложения растений. Для некоторых из них, случайных микробов (аллотонных), характерно ограниченное по времени носительство, поскольку они не способны адгезироваться на/в органах (тканях) и не развиваются при температуре тела человека. Для других патогенных и условно-патогенных микробов, характерно ограниченное по времени носительство до периода их активного размножения, локальной колонизации, диссеминации и индуцирования заболевания, то есть когда их деятельность и, соответственно, пребывание *in vivo* прерывается антимикробными средствами [7]. Например, плесневые грибы рода *Aspergillus* у здоровых лиц могут определяться в виде случайного носительства, а у иммуноскомпрометированных тяжелых больных (со СПИДом, онкогематологическими заболеваниями, после трансплантации органов и пр.) они проявляют условно-патогенные и патогенные свойства, колонизируя дыхательные пути с последующей инвазией и диссеминацией.

*S. pneumoniae* выделяют из дыхательных путей 20–40 % здоровых детей (колонизация детей пневмококком происходит в первые 2 года жизни) и 10–20 % здоровых взрослых. Аналогично — *M. catarrhalis*, определяющаяся у 78 % здоровых детей и 1–5 % здоровых взрослых [32]. Общий уровень носительства формируется к 16–18-летнему возрасту, оставаясь в дальнейшем без существенных изменений [10].

Таким образом, состав микробного биоценоза организма периодически меняется, но каждый индивидуум имеет более или менее характерные природные сообщества, которые по мере взросления человека и совершенствования защитных механизмов становятся более устойчивыми и содержат менее патогенную флору.

К нормальной микрофлоре верхних дыхательных путей относятся [23]:

— в полости носа: *Diphtheroids*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* (у 20–80 % населения), *Streptococcus pneumoniae* (5–15 % населения), *Haemophilus influenzae* (5–10 % населения), *Neisseria species* (0–15 % населения), *Neisseria meningitidis* (0–4 % населения), *Streptococci*;

— в носоглотке: *Streptococci* (группы *viridans*), *Nonhemolytic streptococci*, *Neisseria species* (90–100 % населения), *Staphylococci* (немногие), *Haemophilus influenzae* (40–80 % населения), *Streptococcus pneumoniae* (20–40 % населения), *Beta-hemolytic streptococci* (5–15 % населения), *Neisseria meningitidis* (5–20 % населения), *Haemophilus parainfluenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus species*, *Paracolons*, *Diphtheroids*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bacteroides*.

Дыхательные пути и нижние дыхательные пути (трахея, бронхи, легкие) у здоровых обычно стерильны, что зависит от эффективной работы мукоцилиарного аппарата. Любые микроорганизмы, попадающие у здорового человека в нижние дыхательные пути, удаляются также посредством кашля и чихания, глотания и пр.

Чаще всего респираторные инфекции вызываются следующими микроорганизмами: риниты — *Rhinoviruses*, *Coronaviruses*, *Adenoviruses*, *Myxoviruses*, *Echoviruses*, *Coxsackie A и B*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*; фарингиты — *Adenoviruses*, *Herpes Simplex Virus*, *Coxsackieviruses*, *S. pyogenes*, *C. diphtheriae*; средние отиты — *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*; наружные отиты — *P. aeruginosa*, *синуситы* — *S. pneumoniae*, *H. influenzae*; ларингиты — *Parainfluenza viruses*, *Respiratory syncytial virus*, эпиглотит — *H. influenzae*; трахеит — *Bordetella pertussis*; бронхиты — *Parainfluenza viruses*, *Respiratory syncytial virus*, *influenza viruses*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*; бронхолиты — *Respiratory syncytial virus* [24], внегоспитальные пневмонии — *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* [18], обострения хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) — преимущественно *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis* [32]. Напомним, что инфекции нижних дыхательных путей — это инфекции, возникающие на уровне ниже гортани, т.е. в трахее, бронхах и легочной ткани (трахеиты, бронхиты, легочные абсцессы, пневмонии).

Мукоцилиарный аппарат слизистой дыхательных путей, несущий главную ответственность за стерильность нижних дыхательных путей, повреждается при вирусных инфекциях или других вредных воздействиях, вследствие чего микроорганизмы, заселяющие носоглотку, начинают колонизировать нижние дыхательные пути (например, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*), интенсивно размножаются и становятся причиной развития бронхита, пневмонии или обострения ХНЗЛ [22, 23].

Колонизация — это следствие носительства и последующего заселения определённого участка органа (ткани) открытых (-ой) систем(ы) в макроорганизме клетками патогенного, условно-патогенного микроорганизма, или микроба-сапробионта (преимущественно за счёт адгезии и адгезии микробов) [7], или (что адекватно обсеменению) размножение микроорганизмов в полостях или на поверхности тела хозяина при отсутствии поражения тканей и клинических признаков инфекции [15].

Следовательно, микробная флора содержимого трахеи и бронхов при острых и хронических заболеваниях легких неспе-

цифична и в большинстве случаев происходит из носоглотки, при этом различаются потенциально патогенные (условно-патогенные) и потенциально не патогенные микроорганизмы [20, 21, 27, 29], поскольку у различных микроорганизмов определяются патогенные свойства разного порядка (т.е. некоторые бактерии вызывают поражения чаще, чем другие). Например, несмотря на разнообразие кишечной микрофлоры, перитониты, обусловленные прорывом бактерий в брюшную полость, вызываются лишь несколькими видами бактерий (потенциально патогенными).

Выделенные из дыхательных путей микроорганизмы условно можно разделить [16] на:

— микроорганизмы, составляющие нормальную флору дыхательных путей: *Streptococcus* группы *viridans*, *Corynebacterium spp.*, *Neisseria spp.*, *Staphylococcus spp.* (кроме возбудителей дифтерии и менингита), которые в качестве возбудителей инфекции следует рассматривать только у иммунокомпрометированных пациентов и только когда их количество превышает обычное и сохраняется при повторных исследованиях;

— патогенные микроорганизмы (кроме возбудителей туберкулеза), которые по способности вызывать инфекционный процесс в дыхательных путях, в свою очередь можно разделить на:

1) микроорганизмы с высоким уровнем приоритетности: *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*;

2) микроорганизмы со средним уровнем приоритетности: *Candida albicans*, *Branhamella catarrhalis*;

3) микроорганизмы с низким уровнем приоритетности: *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp.*

Патогенность или отсутствие таковой — видовой, генетически детерминированный признак микроорганизма. Патогенные микроорганизмы вызывают инфекционные заболевания у здоровых лиц. Они активно проникают в чувствительные органы, так как паразитирование — важная часть их жизненного цикла. При обнаружении патогенного микроорганизма даже в небольших количествах (туберкулезная палочка) микроорганизм рассценивается как причина болезни только при повторном обнаружении, а также при наличии определенной клинической картины [11].

Часть представителей условно-патогенной флоры при ослаблении защитных сил организма колонизирует дыхательные пути из желудочно-кишечного тракта (например, *Pseudomonas sp.*, *Candida*). Так, у иммунокомпрометированных больных (т.е. больных с тяжелыми нарушениями иммунитета) повышенный рост *Candida spp.* в желудочно-кишечном тракте совпадает с колонизацией трахеобронхиального дерева, мочевого пузыря, кожи и других мест, т.е. диссеминацией процесса [7].

Из мокроты больных разнообразными пневмониями (в том числе у лиц с бронхиальной астмой, эмфиземой, бронхитом, пневмонией) грибы выделяются в 80 % случаев, причем в 70 % наблюдений — это дрожжеподобные грибы рода *Candida* и плесневые рода *Aspergillus* [1, 2, 3]. Пока остается не ясным, в какой степени у этой категории больных представлено носительство, а где возникает патология.

Таким образом, пульмонологи чаще имеют дело с эндогенными, а не экзогенными инфекциями, то есть с патологией, индуцированной (под влиянием различных пусковых факторов) эндогенной микрофлорой, что подтверждается работами нескольких последних лет.

Согласно гипотезе порочного круга, при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) из-за повреждения (вследствие курения, вирусных инфекций или действия других вредных факторов) мукоцилиарного клиренса трахеобронхиальное дерево подвергается хронической колонизации потенциальными респираторными патогенами, преимущественно *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *C. pneumoniae*, которые определяются у больных не только при обострении, но и в фазе ремиссии [32]. При этом персистенция бактерий в нижних дыхательных путях, в свою очередь, усугубляет нарушения респираторного аппарата (из-за воспалительного ответа, повреждающего действия бактериальных метаболитов и пр.), приводя к формированию порочного круга в патогенезе ХОБЛ. Антибио-

тикотерапия приводит к значительному улучшению состояния у 50 % больных ХОБЛ (если эффективные антибиотики применяются только в фазе обострения и преимущественно у больных со средней тяжести и тяжелым течением ХОБЛ).

R. B. Wilson [34] сформулировал модель "Бактериальной нагрузки" при ХОБЛ, которая подразумевает, что увеличение концентрации микроорганизмов в дыхательных путях способствует переходу от ремиссии ХОБЛ к обострению. E. Monso с соавт. [20] показали, что в нижних дыхательных путях патогенные микроорганизмы в титре, равном или превышающем  $10^3$  колоний-образующих единиц ("colony-forming units" (CFU)) в 1 ml исследуемого материала, могут определяться при обострении ХОБЛ в два раза чаще, чем в ремиссии, и в титре, равном и превышающем  $10^4$  CFU/ml, — в четыре раза чаще. Это дает также основание полагать, что неограниченная колонизация любым видом бактерий, способным выжить в организме человека, может приводить к развитию инфекционной патологии.

Подчеркнем, что условно-патогенные микроорганизмы, как правило, лишены болезнетворных свойств и не вызывают инфекционных заболеваний у здорового человека. Они могут колонизировать кожу и слизистые оболочки, но способны также к длительному существованию во внешней среде.

Поскольку они лишены тропности к тем или иным тканям, то заболевания, спровоцированные условно-патогенными микроорганизмами, не имеют выраженной специфичности и больше зависят от степени поражения органа, чем от патогенных свойств возбудителя. Важные условия развития таких заболеваний — массивность инфицирования и нарушения сопротивляемости организма. Чем более выражены эти нарушения, тем более широкий спектр микроорганизмов способен вызывать инфекционные осложнения. Обычно даже непатогенные (точнее, неспособные вызывать поражения у здорового человека) микроорганизмы могут инициировать инфекционный процесс. Их так и называют — оппортунистические патогены (от англ. opportunity — удобный случай) [11].

Следовательно, грань между нормальными колонизационными процессами, колонизационными процессами — этапами патогенеза бронхолегочной патологии и микробом как этиологическим фактором заболевания, — очень размыта.

Для интерпретации характера процесса и с целью установления наличия инфекции, в 1 мл материала обычно учитывается количество микроорганизмов [22]. Исходя из положения, что возбудитель должен находиться в значительно большем количестве, чем другие микробы-симбионты человека, в качестве минимального диагностического титра для пульмонологических штаммов рекомендуется рассматривать концентрацию микроорганизма в мокроте  $10^6$  CFU/ml и выше, в бронхоальвеолярном смыве —  $10^4$  CFU/ml и выше, в материале, полученном с помощью специальной защищенной щипковой биопсии слизистой бронхиального дерева ("protected specimen brush") —  $10^3$  CFU/ml и выше [14].

Иногда при исследовании мокроты и бронхоальвеолярного смыва можно ориентироваться на полуколичественный штриховой метод, при котором о содержании микроорганизмов в материале судят по количеству колоний, выросших в разных частях штриха, нанесенного микробиологической петлей на поверхность агара. Так, если колонии растут во всех областях штриха, включая его конечную часть, то делается заключение о значительном количестве микроорганизмов в материале (три плюса); если колонии растут в начальной и средней частях штриха, — определяется умеренное количество микроорганизмов (два плюса), и если колонии растут только в начальной части штриха — небольшое количество микроорганизмов (один плюс) [22, 31].

При культуральном исследовании мокроты патогены выделяются лишь у 30–40 % больных [4].

Для получения быстрых результатов можно ориентироваться на микроскопическое исследование мокроты с окраской по Граму [5]. Если в одном поле зрения обнаруживается около 10 микроорганизмов, то это означает, что их количество составляет не менее  $10^5$  CFU/ml и приближается к диагностическому титру. Отрицательный результат при окраске мокроты, содержащей достаточное количество нейтрофилов, не всегда свидетельствует

об отсутствии микроорганизмов в мокроте, а может быть обусловлен недостаточным их количеством (менее  $10^4$  CFU/ml).

Однако для оценки роли условно-патогенного микроорганизма в инфекционном процессе не всегда следует ориентироваться на количественную оценку. Так, совсем недавно полагали, что кандидурия у пациента с уринарным катетером не имеет клинического значения. Сейчас считается, что даже при более низкой, чем  $10^5$  CFU/ml, концентрации *Candida sp.* в моче, может развиваться кандидемия, т.е. кандидурия выступает ранним маркером диссеминированной инфекции у критически больных хирургических пациентов [28].

Высев аспергиллы при бактериологическом исследовании материала, полученного из дыхательных путей у иммунокомпетентного пациента в настоящее время обычно расценивается как колонизация, тогда как у иммунокомпрометированного (вне зависимости от установленного титра) может указывать на инвазивный аспергиллез [12].

Следовательно, если имеются нарушения в защите организма, то колонизация может перейти в инвазию, когда микроб-патоген или условный патоген в значительном числе клеток пенетрирует (проникает) в живые ткани при замечаемом воспалительном ответе, и сами причинные агенты (микробы) обнаруживаются в патологическом материале микроскопически и/или культурально [7, 11]. Если нарушения иммунитета очень выражены, то инвазия может перейти в диссеминацию, когда микроб-патоген или условный патоген, инвазируя в одном месте, достигает отдаленных (-ого) мест(а) в макроорганизме, где возникают новые инвазивные фокусы.

Таким образом, в настоящее время для установления патогенности микрофлоры дыхательных путей следует ориентироваться не только на количественную, но также на клиническую оценку ситуации, на состояние иммунного статуса пациента, а кроме того — на проводимую антибиотикотерапию и, особенно, при возможности, — на динамику титров сывороточных антител к выделенным микроорганизмам.

Прием антимикробных препаратов действует на любые, в том числе, непатогенные микроорганизмы. В результате выживают более устойчивые виды — стафилококки, кандиды, грамотрицательные палочки (энтеробактерии, псевдомонады). Следствие этого — стойкие нарушения микробных ценозов: дисбактериозы, или дисбиозы [11].

Так, P. Dennesen с соавт. [30] показали, что у больных с пневмонией, развившейся на фоне искусственной вентиляции легких (вентилятор-ассоциированной пневмонией) появления в бронхоальвеолярном смыве или мокроте *P. aeruginosa* еще не является свидетельством ее патогенности, а отражает развивающийся под влиянием антибиотикотерапии процесс колонизации данным микроорганизмом дыхательных путей. В процессе антибиотикотерапии происходит селекция эндогенных штаммов грамотрицательных бактерий, обычно колонизирующих желудочно-кишечный тракт, и на второй неделе антибиотикотерапии наблюдается колонизация, а затем (при продолжении антибиотикотерапии) — инфекция дыхательных путей более резистентными бактериями и в частности — *P. aeruginosa*. Поэтому при наличии положительной клинической динамики, несмотря на наличие крепитации и сохраняющиеся в легких рентгенологические изменения, авторы рекомендуют прекращать антибиотикотерапию таких больных на 7 день, что позволит предотвратить тяжелые возвратные эпизоды пневмонии, вызванные резистентной *P. aeruginosa*.

Некоторые микозы (например, кандидоз) могут также возникать на фоне проведения интенсивной противобактериальной химиотерапии, являясь суперинфекциями, или вторичными инфекциями, поскольку колонизация эпителиальных тканей во многом зависит от присутствия бактерий, нередко проявляющих антагонистические свойства в отношении грибов [6]. Различные антибиотики по-разному влияют на индукцию усиленного роста *Candida* у пациентов. Наибольший риск избыточного размножения *Candida spp.* с последующей генерализацией связан с применением цефалоспоринов (в частности, цефтриаксона), в меньшей степени это свойственно аминогликозидам и карбапенемам [33].

Кроме того, на формирование дисбиоза оказывают влияние и другие факторы. Так, большую роль для развития кандидоза играет также наличие различного диапазона дефектов Т-системы лимфоцитов, а также наличие лейкопении [10]. Кандидоз слизистых развивается при СПИДе, составляя в структуре микотических осложнений до 90 %.

Важное значение в развитии кандидоза имеют и эндокринопатии: сахарный диабет, при котором диссеминации *Candida spp.* благоприятствует повышение содержания глюкозы в крови, являющейся для нее одним из лучших источников углерода; гипопаратиреоз, особенно при сочетании с гипoadренокортицизмом, а также длительное применение цитостатиков и кортикостероидов, вызывающих угнетение функциональной активности гранулоцитов. Систематическое (до 1 года) использование контрацептивов гормональной природы приводит к увеличению как частоты носительства, так и кандидоза влагляща. Другие факторы, которые могут стимулировать рост гриба *Candida*: прием препаратов железа, дефицит витамина В<sub>12</sub> и цинка, применение антигистаминных препаратов [10].

Кандидоз слизистых при невыясненном патогенезе (отсутствии в анамнезе терапии цитостатиками, антибиотиками, нормальный эндокринный статус) является маркером СПИДа [10].

При наличии у иммунокомпетентных больных (т.е. лиц без тяжелых нарушений иммунитета) преморбидного фона, определяющего различной степени нарушения иммунитета, и при условии массивного попадания спор грибов рода *Aspergilla* в дыхательные пути (например, у мусорщика) происходит колонизация слизистой бронхов грибами, а затем не исключается развитие массивной их вегетации и, при определенных условиях, — инвазии в бронхи и легочную ткань, что клинически проявляется развитием хронического некротизирующего легочного аспергиллеза [8, 13, 25, 26].

Наиболее часто преморбидным фоном для развития аспергиллеза является ХОБЛ (при которой больные часто получают ингаляционную кортикостероидную терапию), а также любые серьезные нарушения легочной архитектуры, такие как саркоидоз, гранулематозные болезни легких, легочный фиброз, туберкулез или состояния после резекции легкого. К предрасполагающим факторам относят также применение системных кортикостероидов в дозе от 5 до 20 мг в сутки, коллагенозы, включая анкилозирующий спондиллит, ревматоидный артрит, синдром Рейно (эти больные также, как правило, получают кортикостероидные препараты), сахарный диабет, алкоголизм, кахексия, цитостатическая химиотерапия, а также сочетание этих факторов.

Таким образом, трансформация условно-патогенной флоры дыхательных путей в патогенную с последующим развитием болезни зависит от:

- степени нарушений в иммунной системе больного;
- наличия пускового неблагоприятного фактора, повреждающего местные механизмы защиты легких (респираторная инфекция, профессиональный контакт с вредными веществами, курение, антибиотикотерапия и пр.);
- наличия предшествующей легочной патологии (ХНЗЛ, туберкулеза, саркоидоза, муковисцидоза, диссеминаций и пр.);
- массивности поступления микроорганизма в дыхательную систему;
- частоты поступления микроорганизма в дыхательную систему.

Итак, возникновение оппортунистических инфекций определяется балансом между вирулентностью микроорганизма (условно-патогенного бактериального агента, гриба, пневмоцисты) и иммунитетом пациента. Любые нарушения резистентности организма или изменения нормального микробного ценоза могут приводить к развитию оппортунистической инфекции.

В целом, разделение микроорганизмов на непатогенные и условно-патогенные виды имеет нечеткие границы, и понятие носительства — условное понятие. Надежного метода, позволяющего в настоящее время различать колонизацию и клинически значимую инфекцию у конкретного больного, практически не существует. Для интерпретации характера процесса следует

ориентироваться не только на количественные микробиологические методы, но и на клиническую оценку ситуации и состояние иммунного статуса пациента.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. *Болезни органов дыхания* / Под ред. Н. Р. Палеева. — Москва, Медицина, 1990. — № 2. — С. 182–256.
2. *Бурова С. А.* (1994) О распространенности глубоких микозов на территории СССР // Клиническая фармакология и терапия. — 1994. — Т. 3. — № 1. — С. 82–84.
3. *Бурова С. А., Воинова Г. В.* Кандидоз легких у больных бронхиальной астмой // Сб. тезисов 7 национального конгресса по болезням органов дыхания. — Москва, 1997. — С. 102.
4. *Дворецкий Л. И.* (24 февраля 2002) Инфекция и хроническая обструктивная болезнь легких / Consilium-Medicum Том 3 / N 12 / 2001: [WWW документ]. URL [http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/01\\_12/587.shtml](http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/01_12/587.shtml) (10 сентября 2002)
5. *Дворецкий Л. И.* (28 октября 2002) Рациональная антибактериальная терапия пневмоний. — Журнал "Лечащий врач", № 10, 2002 // Издательство "Открытые Системы" [WWW документ]. URL ([www.osp.ru](http://www.osp.ru)) <http://www.osp.ru/doctor/2002/10/026.htm> (10 сентября 2002)
6. *Елинов Н. П.* (n.d./2000) Микоаллергены. [WWW документ]. URL <http://www.rusmedserv.com/mycology/html/labora.htm> (10 февраля 2002).
7. *Елинов Н. П.* *Candida species* и кандидемия. Состояние проблемы // Проблемы медицинской микологии. — 2001. — Т. 3, № 1. — С. 4–15.
8. *Елинов Н. П., Митрофанов В. С., Чернолятова Р. М.* Аспергиллёзная инфекция; подходы к её диагностике и лечению // Проблемы медицинской микологии. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 4–15.
9. *Ковальчук Л. Р., Чередеев А. Н.* Актуальные проблемы оценки иммунной системы человека на современном этапе // Иммунология. — 1990. — № 5. — С. 4–7.
10. *Кубась В. Г.* (n.d./2002) Этиология, патогенез и лабораторная диагностика кандидоза [WWW документ]. URL <http://www.rusmedserv.com/mycology/html/kandidoz3.htm> (20 января 2002).
11. *Медицинская микробиология: Учебник для ВУЗов* / Под ред. О. К. Поздеева, В. И. Покровского. — Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 765 с.
12. *Митрофанов В. С.* (n.d./2002) Практические рекомендации по лечению спергиллеза [WWW документ]. URL <http://www.rusmedserv.com/mycology/html/abra.htm> (10 сентября 2002).
13. *Митрофанов В. С.* Хронический некротический легочный аспергиллез // Проблемы медицинской микологии. — 1999. — Т. 1, № 3. — С. 26–32.
14. *Негоспитальна пневмонія у дорослих: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія: Методичні рекомендації* / Ю. І. Феценко, О. Я. Дзюблик, В. П. Мельник, Н. Г. Горовенко, Н. М. Недлінська, О. О. Мухін та ін. // Київ, 2001. — 20 с.
15. *Основы инфекционного контроля: Практическое руководство* / Под ред. Е. А. Бургунской. — Вашингтон: Американский международный союз здравоохранения, 1997. — Разд. 1. — С. 5.
16. *Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии* (Пер. с англ.) / J. Vandepitte, K. Engbaek, P. Piot, C. C. Heuck. — Женева, ВОЗ, 1994. — 175 с.
17. *Рязанцев С. В., Хмельницкая Н. М., Тырнова Е. В.* Роль слизистой оболочки в защите ЛОР-органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов // Вестник отоларингологии. — 2001. — № 6. — С. 7–15.
18. *Фещенко Ю. І.* Класифікація, діагностика і лікування пневмоній // Укр. пульмонолог. журн. — 1999. — № 1. — С. 6–10.
19. *Шевяков М. А.* Клиника, диагностика и лечение кандидоза органов пищеварения // Проблемы медицинской микологии — 2000. — № 2. — С. 6–10.
20. *Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush* / E. Monso, J. Ruiz, A. Rosell, J. Manterola, J. Fiz, J. Morera, and V. Ausina // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1995. — V. 152. — P. 1316–1320.
21. *Bacterial flora of the respiratory tract in chronic bronchitis: comparison of transtracheal, fiberoptic, and oropharyngeal sampling methods* / H. Haas, J. F. Morris, S. Samson, J. P. Kilbourn, and P. J. Kim // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1977. — V. 116. — P. 41–47.
22. *Baron E. J.* (ed.) (n.d./2002). *Medical Microbiology: Fourth Edition, 1994.* [WWW документ]. URL <http://gsbs.utmb.edu/microbook/toc.htm> (1 листопада 2002).
23. *Byrd R. C.* (ed.) (2001, February, 16). *The Human "Microbial World".* [WWW документ]. URL <http://www.wvu.edu/som/microguide.htm> (30 серпня 2002).
24. *Chamberlain, N.* (2002, May, 02). *Introduction to Upper Respiratory Tract Infections. Mosby's Color Atlas and Text of Infectious Diseases by Christopher P. Conlon and David R. Snyderman.* pp. 53–67. [WWW документ]. URL <http://www.kcom.edu/faculty/chamberlain/Website/lectures/syllabi3.htm> (20 листопада 2002).
25. *Chronic Necrotizing Pulmonary Aspergillosis in Pneumoconiosis: Clinical and Radiologic Findings in 10 Patients* / T. Kato, I. Usami, H. Morita, M. Goto, M. Hosoda, A. Nakamura, and S. Shima // *Chest.* -2002. — V. 121. — P. 118–127.
26. *Kontoyiannis D. P., Bodey G. P.* Invasive Aspergillosis in 2002: An Update: Review // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2002. — № 21. — P. 161–172.
27. *Laurenzi G. A., Potter R. T., and E. H. Kass.* Bacteriologic flora of the lower respiratory tract // *N. Engl. J. Med.* — 1961. — V. 265. — P. 1273–1278.
28. *Matheu D.* Evaluation of systemic Candidiasis risk in non-neutropenic ICU patients. Are serology techniques useful? // 6th Congress of the ECMM, Satellite symposium. — Barcelona, Spain, 2000. — P. 4.
29. *Predisposing factors to bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease* / R. Zalacain, V. Sobradillo, J. Amilibia, J. Baron, V. Achotegui, J. I. Pijoan, and J. L. Llorente // *Eur. Respir. J.* — 1999. — V. 13. — P. 343–348.
30. *Resolution of Infectious Parameters after Antimicrobial Therapy in Patients with Ventilator-associated Pneumonia* / P. Dennesen, A. van der Ven, A. Kessels, G. Ramsay, and M. Bonten // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — V. 163. — P. 1371–1375.
31. *Respiratory Infections: Diagnosis and Management* / Edited by J.E. Pennington. — 3rd ed. — New York: Raven Press, 1994. — 738 p.
32. *Sethi S., Murphy T. F.* Bacterial Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in 2000: a State-of-the-Art Review // *Clinical Microbiology Reviews.* 2001. — V. 14, N 2. — P. 336–363.
33. *Samonis G., Gikas A., Anaissie E.* Prospective evaluation of effects of broad-spectrum antibiotics on gastrointestinal yeast colonization of humans // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* — 1993. — V. 37. — P. 51–53.
34. *Wilson R.* The role of infection in COPD // *Chest.* — 1998. — V. 113. — P. 242S–248S.